

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru EMLA cream și denumirile asociate (vezi Anexa I)

EMLA este un produs în combinație fixă care constă într-o emulsie de ulei/apă și un amestec eutectic de lidocaină și prilocaină, în cantități egale (procente de greutate), cu 2,5 % din fiecare substanță activă. Ambele substanțe active sunt anestezice locale de tip amidic cu experiență clinică îndelungată. EMLA produce anestezie dermică prin eliberarea lidocainei și a prilocainei din cremă în straturile epidermice și dermice ale pielii și în vecinătatea receptorilor dermici pentru durere și a terminațiilor nervoase. Lidocaina și prilocaina stabilizează membranele neuronale prin inhibarea fluxurilor de ioni necesare pentru inițierea și conducerea impulsurilor, producând astfel anestezie locală.

EMLA a fost autorizat pentru prima dată în Suedia, în 1984, iar în prezent este autorizat pe plan național în 22 de țări din Spațiul Economic European (SEE): Austria, Belgia, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, Spania, Suedia și Regatul Unit, precum și în Islanda și Norvegia.

Ca urmare a punerii în aplicare a rezultatului procedurii de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatric SE/W/008/pdWS/001 [articolul 45 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006], au fost identificate mai multe puncte divergente între rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) pentru acest produs, și anume la punctele 4.1 și 4.2 și punctele corespunzătoare din prospect. Datorită acestui fapt, Germania (BfArM) a notificat CHMP/Secretariatul EMA cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizate pe plan național și, prin urmare, a armonizării acestora pe teritoriul UE.

CHMP a formulat o listă de întrebări pentru titularul autorizației de introducere pe piață, semnalând punctele divergente din rezumatele caracteristicilor produsului (RCP). În cadrul armonizării RCP-urilor, au fost avute în vedere toate ghidurile terapeutice și de reglementare relevante din UE. Propunerea prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață a reflectat cele mai actuale informații științifice, bazându-se pe fișa tehnică de bază a titularului autorizației de introducere pe piață (CDS, *Core Data Sheet*), formularea pentru profilul de siguranță de bază (CSP, *Core Safety Profile*) convenită în cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor referitoare la RPAS (IE/H/PSUR/0019/002) și rezultatul procedurii de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatric (SE/W/008/pdWS/001).

Principalele aspecte discutate referitoare la armonizarea diferitelor puncte din RCP sunt prezentate rezumativ în continuare.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Anestezia topică a pielii

- *Adulți*

Indicația „*anestezia topică a pielii*” este aprobată în toate țările în care EMLA are autorizație de introducere pe piață. Există o serie de diferențe lingvistice între țări, cum ar fi „*anestezie locală*”, „*analgezie topică*” și „*anestezie topică*”. Cele mai multe țări includ exemplele „*introducerea acului, de exemplu, catetere intravenoase sau recoltarea probelor de sânge*” și „*proceduri chirurgicale superficiale*”.

CHMP a considerat că descrierea optimă este „*anestezie topică*”. Eficacitatea în indicațiile pentru pielea intactă, cum ar fi „*introducerea acului*” și „*proceduri chirurgicale superficiale*”, a fost demonstrată într-o serie de studii clinice și este considerată acceptabilă.

- *Copii și adolescenți*

Ca urmare a procedurii de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatric SE/W/008/pdWS/001, utilizarea EMLA în „*anestezia topică a pielii*” la pacienții copii și adolescenți a fost pusă în aplicare la nivel național în cea mai mare parte a statelor membre.

CHMP a remarcat faptul că există mai multe date clinice care susțin includerea „*anesteziei topice a pielii în legătură cu introducerea acului, de exemplu, catetere intravenoase sau recoltarea probelor de sânge, și în procedurile chirurgicale superficiale*” la copii și adolescenți. Eficacitatea și siguranța în indicațiile pentru pielea intactă, cum ar fi puncția venoasă și vaccinarea, au fost demonstrate într-o serie de studii clinice la copii și au fost considerate acceptabile.

În majoritatea țărilor sunt aprobate următoarele intervale de vârstă: nou-născuți, 0-2 luni, sugari, 3-11 luni și copii, 1-11 ani. Referitor la adolescenții ≥ 12 ani, anterior nu a fost implementată nicio formulare în RCP, cu excepția a două țări. CHMP a fost de acord că utilizarea la adolescenți este susținută în mod special de studiile clinice care furnizează dovezi privind similaritatea grosimii stratului cornos (bariera de limitare a vitezei de absorbție percutanată) la adulți și adolescenți.

Formularea finală convenită aprobată pentru indicația „*anestezie topică a pielii*” a fost:

*„Anestezia topică a pielii în legătură cu
- introducerea acului, de exemplu, catetere intravenoase sau recoltarea probelor de sânge
- proceduri chirurgicale superficiale
la adulți, copii și adolescenți.”*

Anestezia topică a mucoasei genitale

Există o serie de diferențe lingvistice între textele aprobate la nivel național, însă CHMP a considerat că descrierea optimă este „*anestezia topică a mucoasei genitale*”.

CHMP a considerat că eficacitatea în indicațiile mucoasei genitale, cum ar fi aplicarea anterior procedurilor chirurgicale superficiale sau anesteziei prin infiltrație, la adulți, a fost demonstrată într-o serie de studii clinice.

Utilizarea specificată pe mucoasa genitală la adolescenți este inclusă în RCP în două țări. Există o necesitate clinică pentru utilizarea EMLA ca anestezic topic al mucoasei genitale la această populație.

CHMP a fost de acord să armonizeze indicația pentru mucoasa genitală pentru a include utilizarea la adolescenți. De asemenea, comitetul a remarcat că datele privind eficacitatea la adulți în această indicație pot fi extrapolate la adolescenți. În plus, nu au putut fi identificate motive de îngrijorare privind siguranța la populația cu vârsta mai mică de 12 ani care utilizează EMLA pe mucoasa genitală, cu condiția aplicării dozei adecvate. Formularea finală convenită a fost:

„Anestezie topică a mucoasei genitale, de exemplu, anterior procedurilor chirurgicale superficiale sau anesteziei prin infiltrație la adulți și adolescenți ≥ 12 ani.”

Anestezia topică a ulcerelor membrelor inferioare

Eficacitatea EMLA pentru debridarea mecanică (chirurgicală) a ulcerelor membrelor inferioare a fost demonstrată într-o serie de studii clinice. Drept urmare, CHMP a aprobat propunerea titularului autorizației de introducere pe piață pentru această indicație cu adăugarea populației vizate (și anume, numai adulți). Astfel, formularea convenită a fost „*anestezie topică a ulcerelor membrelor inferioare pentru ușurarea curățării/debridării mecanice numai la adulți.*”

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Adulți și adolescenți

Informațiile armonizate privind dozarea și durata de aplicare au fost prezentate de către titularul autorizației de introducere pe piață, în formă tabelară, pentru fiecare indicație (și anume, piele, mucoasă genitală, ulcere ale membrelor inferioare) și pentru fiecare procedură asociată.

Piele

- *Proceduri minore, de exemplu introducerea acului și tratamentul chirurgical al leziunilor localizate*

Au existat o serie de divergențe între formulările utilizate în diferite state (de exemplu, traumatisme sau leziuni și proceduri chirurgicale superficiale, anomalii minore), însă CHMP a fost de acord cu formularea de mai sus, deoarece era în concordanță cu cea aprobată în majoritatea țărilor. Dozajul și durata de aplicare convenite au fost „2 g (aprox. jumătate dintr-un tub de 5 g) sau aprox. 1,5 g/10 cm² pentru 1 până la 5 ore”. Acest dozaj a fost aprobat anterior și a fost susținut de programul studiului clinic. Justificarea clinică pentru dozarea la adolescenți care făcea trimitere la similaritatea grosimii stratului cornos (bariera de limitare a vitezei de absorbție percutanată) la adulți și adolescenți a fost considerată acceptabilă de către CHMP.

- *Proceduri cutanate pe pielea proaspăt rasă a unor suprafețe mari ale corpului, de exemplu, îndepărtarea părului cu ajutorul laserului (autoaplicată de către pacient)*

Formularea propusă pentru utilizarea pe pielea proaspăt rasă de pe suprafețe mari ale corpului, precum și dozarea propusă au fost aprobate anterior și sunt în conformitate cu CSP convenit în 2012. Formularea a fost îmbunătățită pentru claritate prin includerea „autoaplicării de către pacient”.

- *Proceduri cutanate pe suprafețe mari în mediu spitalicesc, de exemplu, plastie cutanată cu piele liberă despăcată*

Propunerea titularului autorizației de introducere pe piață a fost susținută de CHMP deoarece a fost în concordanță cu formularea utilizată în majoritatea țărilor. Dozarea „Aprox. 1,5-2 g/10 cm² pentru 2-5 ore” a fost aprobată anterior și este în conformitate cu CSP convenit în 2012. În textul propus armonizat nu a fost specificată o doză maximă sau o suprafață maximă pentru tratament. CHMP a remarcat că, din datele disponibile, nu poate fi determinată o suprafață maximă pentru tratament, dar a fost de acord să introducă pe scurt informațiile disponibile la punctul 5.2 deoarece acestea ar putea fi utile medicilor care prescriu medicamentul.

- *Pielea organelor genitale masculine și feminine – înainte de injectarea anestezicelor locale*

Propunerea titularului autorizației de introducere pe piață a fost susținută de CHMP deoarece a fost în concordanță cu formularea utilizată în majoritatea țărilor. Dozarea a fost aprobată anterior și este în conformitate cu CSP convenit în 2012. CHMP a fost de acord cu durata de aplicare de 15 minute pentru organele genitale masculine, deoarece pielea subțire din zona genitală masculină asigură o absorbție mai rapidă decât pielea din alte locuri. Pentru pielea zonei genitale feminine a fost adăugată o notă de subsol care menționează faptul că aplicarea exclusivă a EMLA pentru 60 sau 90 de minute nu asigură anestezia suficientă pentru termocauterizarea sau diatermia condiloamelor genitale.

Mucoasă genitală

Formularea armonizată propusă de titularul autorizației de introducere pe piață pentru cele două proceduri, adică „tratamentul chirurgical al leziunilor localizate, de exemplu, îndepărtarea condiloamelor genitale (*condylomata acuminata*) și anterior injectării anestezicelor locale” și „înainte de chiuretajul cervical”, a fost considerată acceptabilă de CHMP deoarece a fost în concordanță cu cea utilizată în majoritatea țărilor. În plus, eficacitatea în indicațiile mucoasei genitale, cum ar fi aplicarea anterior procedurilor chirurgicale superficiale sau anesteziei prin infiltrație, a fost demonstrată într-o serie de studii clinice. Dozarea și durata de aplicare propuse pentru fiecare dintre procedurile de mai sus au fost, de asemenea, aprobate și sunt în conformitate cu formulările aprobate în majoritatea țărilor.

Ulcere ale membrelor inferioare

- Curățarea/debridarea mecanică

Formularea „curățare/debridare mecanică” este în concordanță cu cea aprobată în majoritatea țărilor. Doza și durata de aplicare propuse au fost aprobate anterior și sunt bine stabilite.

Copii și adolescenți

Referitor la dozarea și durata de aplicare pentru pacienții copii și adolescenți, titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat informațiile în formă tabelară, pe grupe de vârstă și pentru fiecare procedură asociată.

Dozarea utilizată pentru proceduri minore, precum introducerea acului și tratamentul chirurgical al leziunilor localizate la copii și adolescenți, au fost armonizate anterior în majoritatea țărilor. Totuși, au existat o serie de divergențe în RCP-urile aprobate la nivel național cu privire la grupa de vârstă cea mai mică și la existența unui interval minim recomandat între doze.

În general, CHMP a considerat că dozarea propusă pentru copii și adolescenți este acceptabilă, cu excepția dozării la populația cu vârsta cuprinsă între 0-3 luni. CHMP consideră că la această grupă de vârstă dozarea trebuie realizată doar o dată la 24 de ore și, prin urmare, CHMP a considerat că trebuie introdusă o restricție în acest sens la acest punct din RCP. De asemenea, a fost considerată necesară o restricție similară (însoțită de avertismente) pentru copiii cu vârsta de 3 luni și peste. Prin urmare, formularea finală convenită a fost: *„La nou-născuții la termen și la sugarii cu vârsta sub 3 luni trebuie aplicată numai o singură doză în 24 de ore. Pentru copiii cu vârsta de 3 luni și peste, pot fi administrate maximum 2 doze într-o perioadă de 24 de ore, la intervale de cel puțin 12 ore, vezi pct. 4.4 și 4.8.”*

De asemenea, CHMP a considerat că, în mod similar recomandărilor de dozare făcute pentru adulți și adolescenți pentru utilizarea pe pielea din zona genitală, la acest punct trebuie introduse recomandări privind contraindicarea utilizării EMLA pe pielea din zona genitală la copii. Formularea convenită a fost: *„Siguranța și eficacitatea pentru utilizarea EMLA pe pielea din zona genitală și pe mucoasa genitală nu au fost stabilite la copiii mai mici de 12 ani. Datele pediatrie disponibile nu demonstrează eficacitate adecvată pentru circumcizie.”*

În final, au fost modificate intervalele de vârstă în conformitate cu *„Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”* [Nota orientativă privind investigarea medicamentelor la copii și adolescenți] – CPMP/ICH/2711/99 – și pentru a reflecta gradul de maturitate al NADH reductazei la pacienții copii și adolescenți.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Contraindicația propusă de titularul autorizației de introducere pe piață și aprobată de CHMP a fost *„Hipersensibilitate la lidocaină și/sau prilocaină sau la anestezicele locale de tip amidic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.”*. Această formulare a fost conformă cu formularea CSP din cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Titularul autorizației de introducere pe piață a făcut această propunere în conformitate cu formularea CSP din cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor. În plus, s-a convenit asupra informațiilor privind pulsoximetria și remediile pentru deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

CHMP a considerat că formularea propusă pentru alte atenționări și precauții (de exemplu, aplicare pe plăgi deschise, dermatită atopică, aplicarea în apropierea ochilor sau a unei membrane timpanice afectate) este acceptabilă.

CHMP a solicitat includerea unei atenționări pentru copii și adolescenți cu privire la numărul maxim de doze în 24 de ore. A fost convenită următoarea formulare: *„La nou-născuții/sugarii cu vârsta mai mică de 3 luni a fost observată frecvent o creștere tranzitorie, nesemnificativă din punct de vedere clinic, a nivelurilor de methemoglobină timp de până la 12 ore după aplicarea EMLA la doza recomandată. În cazul*

în care doza recomandată este depășită, pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse sistemice secundare methemoglobinemiei (vezi pct. 4.2, 4.8 și 4.9)."

CHMP a fost de acord cu menționarea notei privind „înțeparea călcâiului” la pct. 4.4 în conformitate cu CSP convenit din 24 septembrie 2012. Formularea finală este „*Studiile nu au putut demonstra eficacitatea EMLA pentru înțeparea călcâiului la sugarii nou-născuți*”.

În final, CHMP a considerat că și la pct. 4.4 trebuie introdusă contraindicația utilizării EMLA pe pielea din zona genitală la copii, în concordanță cu formularea de la pct. 4.2.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Titularul autorizației de introducere pe piață a făcut o propunere în conformitate cu formularea din CSP convenit (IE/H/PSUR/0019/002), pe care CHMP a considerat-o, în general, acceptabilă. Totuși, comitetul a atras atenția că, în conformitate cu Ghidul RCP, acest punct trebuie prezentat cât mai simplu cu putință pentru a evidenția interacțiunile și a rezulta într-o recomandare practică privind utilizarea medicamentului.

Propunerea titularului autorizației de introducere pe piață a inclus rezultatele obținute dintr-un singur studiu pentru copii și adolescenți, însă CHMP a precizat că informațiile pentru copii și adolescenți nu trebuie să se rezume la datele dintr-un singur studiu. Este preferată o mențiune precum „*Nu au fost realizate studii privind interacțiunile specifice la copii. Este posibil ca interacțiunile să fie similare celor de la adulți*”.

În plus, s-a recomandat ca acest punct să includă o listă a medicamentelor utilizate cel mai frecvent concomitent, relevante pentru populația căreia îi sunt prescrise, precizând și faptul că această listă nu este exhaustivă. Titularul autorizației de introducere pe piață a propus includerea medicamentelor utilizate cel mai frecvent în practica pediatrică (de exemplu, sulfonamide, nitrofurantoină, fenitoină, fenobarbital), aceasta fiind aprobată de CHMP.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Formularea propusă de titularul autorizației de introducere pe piață a fost cea convenită în CSP în cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor referitoare la RPAS (IE/H/PSUR/0019/002), cu completări pentru a fi în concordanță cu ultimul model QRD și pentru a oferi o recomandare pentru femeile gravide și care alăptează.

Textul propus pentru fertilitate și alăptare a fost aprobat de CHMP.

CHMP nu a susținut în totalitate propunerea pentru alineatul privind sarcina, deoarece aceasta nu era în concordanță cu formularea din Ghidul referitor la RCP. În plus, deoarece nu sunt disponibile informații adecvate privind utilizarea EMLA la femeile gravide, se sugerează o formulare mult mai atentă, iar datele obținute de la animale – deși nu au legătură cu aplicarea cutanată – trebuie totuși menționate.

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat un text actualizat pentru sarcină ținând cont de observațiile CHMP, iar comitetul a aprobat noua formulare.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Titularul autorizației de introducere pe piață a propus următorul text RCP armonizat în conformitate cu CSP convenit. CHMP a fost de acord cu formularea propusă de titularul autorizației de introducere pe piață, după cum urmează:

„EMLA nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje atunci când este utilizat la dozele recomandate”.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

La baza textului armonizat propus de titularul autorizației de introducere pe piață au stat formularea din CSP de la ultima procedură de repartizare a sarcinilor, precum și RPAS-urile recente. Formularea armonizată pentru copii și adolescenți a fost preluată din RCP din Regatul Unit.

CHMP a fost de acord, în general, cu textul propus de titularul autorizației de introducere pe piață. Totuși, a existat o discrepanță în tabelul cu reacții adverse, la punctul „tulburări ale sistemului imunitar”. Titularul autorizației de introducere pe piață a menționat ca reacție adversă rară „reacție anafilactică (în cazurile cele mai severe șoc anafilactic)”. CHMP a făcut observația că în CSP și în RCP german în locul acesteia este precizat „reacții alergice (în cazurile cele mai severe șoc anafilactic)”. Titularul autorizației de introducere pe piață a fost de acord că nu trebuie utilizat termenul „reacție anafilactică” pentru reacțiile alergice; totuși, întrucât nu există un termen preferat (TP) pentru „reacții alergice” în codificarea MedDRA actuală (versiunea 17), în locul acestuia va fi utilizat termenul preferat „hipersensibilitate”. Această concluzie a fost aprobată de către CHMP.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 4.9 – Supradozaj

Formularea propusă de titularul autorizației de introducere pe piață a fost cea convenită în CSP în cadrul ultimei proceduri de repartizare a sarcinilor referitoare la RPAS. Acest text a fost aprobat de CHMP cu adăugarea alineatului de mai jos.

„Trebuie să se țină cont de faptul că valorile pulsoximetrului pot supraevalua saturația curentă în oxigen în cazul creșterii fracției de metemoglobină; prin urmare, în cazurile de metemoglobinemie suspectată, poate fi mai util ca saturația în oxigen să fie monitorizată prin CO-oximetrie”.

De asemenea, la pct. 4.9 a fost adăugată o trimitere la pct. 4.4 după cum urmează: „Metemoglobinemia semnificativă din punct de vedere clinic trebuie tratată cu o injecție intravenoasă lentă de albastru de metilen (vezi și pct. 4.4)”.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Formularea de la pct. 5.1 se bazează pe fișa tehnică de bază (CDS) a titularului autorizației de introducere pe piață, cu o serie de mici reordonări pentru a prezenta textul pentru fiecare indicație corespunzătoare (și anume, piele, mucoasă genitală, ulcere ale membrelor inferioare).

La acest punct au fost incluse date privind răspunsul vascular și ușurarea puncției venoase, inclusiv grosimea pielii, în special pentru a aborda întrebările frecvente privind efectul EMLA asupra realizării tehnice a puncțiilor venoase. Aceste informații explică evoluția în timp a efectelor dinamice și modul în care personalul medical se poate adapta pentru a ușura procedurile.

CHMP a fost de acord cu includerea, pentru copii și adolescenți, a alineatului care descrie interacțiunea EMLA cu vaccinurile. De asemenea, CHMP a recomandat scurtarea descrierilor detaliate ale studiului

pentru copii și adolescenți în scopul furnizării unui rezumat despre programul relevant al studiului pediatric și despre caracteristicile pediatrice relevante. De asemenea, din cauza utilizării EMLA în afara indicațiilor autorizate în procedurile de circumcizie la copii și adolescenți, s-a convenit asupra introducerii precizării din SE/W/008/pdWS/001 conform căreia datele pediatrice disponibile nu demonstrează eficacitate adecvată în timpul procedurilor de circumcizie.

În general, titularul autorizației de introducere pe piață a propus un rezumat cuprinzător, care a inclus precizarea privind procedurile de circumcizie, care a fost aprobată de CHMP cu unele mici modificări.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 5.2 – Proprietăți farmacocinetice

Formularea de la pct. 5.2 se bazează pe fișa tehnică de bază a titularului autorizației de introducere pe piață, cu unele modificări. Comparativ cu CDS a fost propusă introducerea unui subpunct privind aplicarea repetată la ulcerele membrelor inferioare; acesta a fost discutat în cadrul procedurii de repartizare a sarcinilor referitoare la RPAS și s-a convenit includerea la acest punct. De asemenea, au fost introduse un alineat introductiv, care descrie diferențele în distribuția și concentrațiile plasmatiche ulterioare dintre lidocaină și prilocaină, și o descriere a efectului vitezei de metabolizare și de eliminare dependente de absorbție. În mai multe RCP naționale exista o frază suplimentară care descria concentrația plasmatică de prag pentru simptomele de toxicitate ale anestezicului local, a cărei includere a fost propusă pentru a plasa în context intervalele concentrațiilor raportate. Toate aceste modificări au fost considerate relevante de către CHMP și au fost aprobate.

CHMP a fost de acord ca la pct. 4.2 să nu fie inclusă doza maximă sau suprafața maximă pentru tratament, dar a propus să se introducă pe scurt informațiile disponibile la punctul 5.2 deoarece acestea ar putea fi utile medicilor care prescriu medicamentul. A fost convenit următorul text: *„În studiile de plastie cutanată cu piele liberă despicată la adulți, aplicarea timp de până la 7 ore și 40 de minute pe coapsă sau pe braț, pe o suprafață de până la 1 500 cm² a rezultat în concentrații plasmatiche maxime care nu au depășit 1,1 μg/ml lidocaină și 0,2 μg/ml prilocaină.”*

Pentru copii și adolescenți, titularul autorizației de introducere pe piață a propus un text care precizează concentrațiile plasmatiche de lidocaină și prilocaină pe grupe de vârstă, inclusiv cantitatea de cremă aplicată și durata de aplicare a cremei pe piele. CHMP a fost de acord să introducă aceste informații sub formă tabelară, deoarece astfel ar fi mai clar reprezentate și mai ușor de citit.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Punctul 5.3 – Date preclinice de siguranță

Formularea de la pct. 5.3 se bazează pe modificarea preconizată în fișa tehnică de bază a titularului autorizației de introducere pe piață a termenului „mutagen” în „genotoxic” și adăugarea datelor privind fertilitatea. În general, CHMP a fost de acord cu formularea propusă, cu unele modificări minore.

Formularea finală convenită pentru acest punct din RCP este disponibilă în Anexa III.

Etichetarea și prospectul

Etichetarea și prospectul au fost revizuite și aduse în conformitate cu RCP-ul armonizat astfel cum a fost discutat mai sus și care este reflectat în Anexa III.

Motivele modificării condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE,
- comitetul a analizat divergențele identificate pentru EMLA și denumirile asociate în privința indicațiilor terapeutice, dozelor și modului de administrare, precum și în privința celorlalte secțiuni ale RCP-urilor
- comitetul a evaluat datele depuse de titularul autorizației de introducere pe piață din studiile clinice, datele ulterioare introducerii pe piață și datele din literatura de specialitate publicată, care justifică armonizarea propusă a informațiilor referitoare la produs,
- comitetul a fost de acord cu armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului propusă de titularul autorizației de introducere pe piață,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III pentru EMLA și denumirile asociate (vezi Anexa I).